



(19) **SU** ⁽¹¹⁾ **860 463** ⁽¹³⁾ **A1**
(51) МПК⁶ **С 07 D 471/04, А 61 К 31/415,**
31/44

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО
ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ**
СССР

(21), (22) Заявка: 2908344/04, 09.04.1980

(46) Дата публикации: 27.05.1998

(56) Ссылки: 1. Talik Z., Brekiess B. Some
pyridotriazoles and imidazoles. Roczn.Chem.,
1964, 38 (5), с. 887. Цит. по Chem.Abs., 62,
с.5271 2. Ютилов Ю.М., Хабаров К.М.,
Свертилова И.А. Den N 4182-79, 1979.

(71) Заявитель:

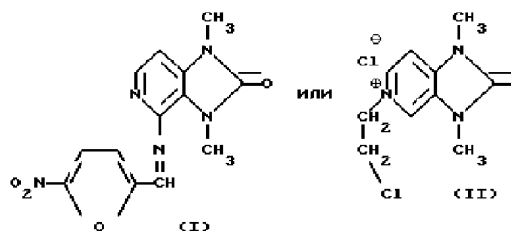
Институт физико-органической химии и
углехимии АН Украинской ССР,
Всесоюзный научно-исследовательский
институт химических средств защиты растений

(72) Изобретатель: Хабаров К.М.,
Ютилов Ю.М., Галицина В.В.

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНО-1,3-ДИМЕТИЛИМИДАЗО [4,5-С] ПИРИДИН-2-ОНА, ОБЛАДАЮЩИЕ**
АКАРИЦИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

(57)

Производные
4-амино-1,3-диметилимидазо[4,5-с]пиридин-2-
она формулы



обладающие акарицидным действием.



(19) **SU** ⁽¹¹⁾ **860 463** ⁽¹³⁾ **A1**
 (51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 471/04, A 61 K 31/415,**
31/44

STATE COMMITTEE
 FOR INVENTIONS AND DISCOVERIES

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2908344/04, 09.04.1980

(46) Date of publication: 27.05.1998

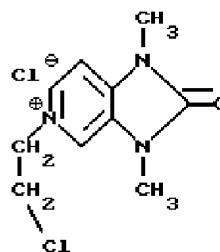
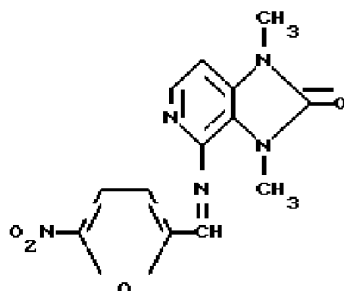
(71) Applicant:
 Institut fiziko-organicheskoy khimii i
 uglekhimii AN Ukrainskoj SSR,
 Vsesojuznyj nauchno-issledovatel'skij
 institut khimicheskikh sredstv zashchity rastenij

(72) Inventor: Khabarov K.M.,
 Jutilov Ju.M., Galitsina V.V.

(54) DERIVATIVES OF 4-AMINO-1,3-DIMETHYLIMIDAZO-[4,5-C]-PYRIDINE-2-ONE EXHIBITING ACARICIDE EFFECT

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:
 product: derivatives of
 4-amino-1,3-dimethyl-[4,5-c]-pyridine-2-one
 of the formula (I)
 and (II)



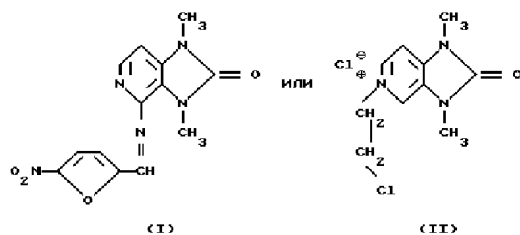
exhibiting acaricide

effect. EFFECT: enhanced effectiveness of agents.

S U 8 6 0 4 6 3 A 1

S U 8 6 0 4 6 3 A 1

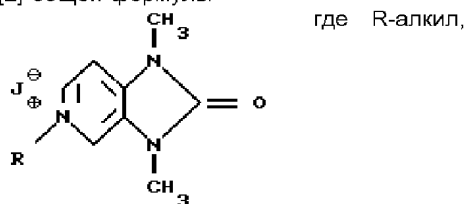
Предлагаются новые производные
4-амино-1,3-диметилимидазо [4,5-с]
пиридин-2-она формулы I или II



обладающие акарицидным действием.

Известен 4-гидразиоимидазо[4,5-с]
пиридин, обладающий гипотензивной
активностью [1].

Известны также четвертичные соли
1,3-диметил-4-амиоимидазо[4,5-с]пиридин-2-
она [2] общей формулы



бензил, аллил.

Однако данные по активности указанных
соединений в литературе отсутствуют.

Целью изобретения является расширение
ассортимента химических соединений,
воздействующих на живой организм.

Поставленная цель достигается
производными 1,3-диметил-4-амиоимидазо
[4,5-с] пиридин-2-она формул I и II,
обладающими акарицидным действием.

Соединение I получают путем
взаимодействия 4-амино-1,3-диметилимидазо
[4,5-с] пиридин-2-она с 5-нитрофурфуролом в
спирте при кипении.

Соединение II получают путем
взаимодействия 4-амино-1,3-диметилимидазо
[4,5-с] пиридин-2-она с этиленхлоргидрином
при 170-180°C с последующей обработкой
хлористым тиоилом в хлороформе при
50-60 °C.

Пример 1.

4-(5-Нитрофурфуриден-2-амино)-1,3-димет
илимидазо [4,5-с] пиридин-2-он (I).

0,8 г 4-амино-1,3-диметилимидазо [4,5-с]
пиридин-2-она и 0,65 г 5-нитрофурфурола
кипятят в спирте в течение 1 ч, охлаждают,
отфильтровывают выпавший осадок и сушат.
Выход 1,12 г, т.пл. 238-240°C (из этанола).

Найдено, %: С 51,52; Н 4,01.

C₁₃ H₁₁ N₅ O₄

Вычислено, %: С 51,82; Н 3,68.

Пример 2. Хлорид
4-амино-5-(2'-хлорэтил)-1,3-диметилимидазо
[4,5-с] пиридин-2-она (II).

0,99 г 4-амино-1,3-диметилимидазо [4,5-с]
пиридин-2-она в 1,5 мл этиленхлоргидрина
нагревают при 170-180°C в течение 1 ч,
отгоняют этиленхлоргидрин, добавляют 10 мл
сухого хлороформа и 0,5 мл хлористого
тионила и нагревают при 50-60°C в течение
40 мин, охлаждают, отфильтровывают, осадок
промывают его ацетоном и сушат. Выход
1,162 г, т.пл. 172-173°C (из этанола).

Найдено, %: С 42,88; Н 5,19; Cl 25,93; N
19,79.

C₁₀ H₁₄ Cl₂ N₄ O

Вычислено, %: С 43,32; Н 5,05; Cl 25,60;
N 20,22.

ИК-спектр, см⁻¹: 3465 и 3265 $\left(\nu_{\text{NH}_2}\right)$;

1705 $\left(\nu_{\text{C=O}}\right)$.

Полученные соединения испытывают на
акарицидную активность на паутинных
клещах на фасоли (*Tetranychus urticae* Koch).

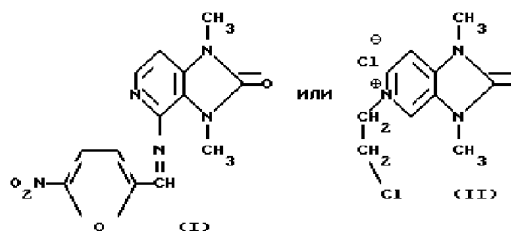
Стандартные высечки листьев фасоли с
подсаженными на них взрослыми паутинными
клещами опрыскивают 2,5 мл
водно-ацетонового раствора испытуемого
соединения в концентрации 0,1% д.в. После
высыхания капельно-жидкой влаги высечки с
обработанными клещами помещают во
влажную камеру. Учет гибели клещей
проводят через 48 ч.

Данные по акарицидной активности
испытанных соединений приведены в
таблице.

Таким образом, предположенные
соединения обладают акарицидной
активностью и могут найти широкое
применение в борьбе с вредителями
сельского хозяйства.

Формула изобретения:

Производные
4-амино-1,3-диметилимидазо[4,5-с]пиридин-2-
она формулы



обладающие акарицидным действием.

Соединение	Смертность клещей от концентрации 0,1% д.в., %
Хлорид 4-амино-5-(2'-хлорэтил)-1,3- диметилимидазо[4,5-с]пиридиний-2-она	84
4-(5-Нитрофурфуриден-2-амино)-1,3- диметилимидазо[4,5-с]пиридин-2-он	85
Эталон - кельтан	100

S U 8 6 0 4 6 3 A 1

S U 3 6 0 4 6 3 A 1



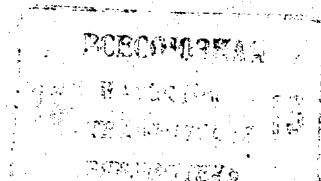
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **851940** **A**

СД 4 С 07 D 471/04; А 61 К 31/395

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ



(21) 2897136/23-04

(22) 20.03.80

(46) 30.04.88. Бюл. № 16

(71) Институт физико-органической химии и углехимии АН Украинской ССР, Запорожский медицинский институт

(72) О.Г. Эйлазян, К.М. Хабаров,

Ю.М. Ютилов и П.Н. Стеблюк

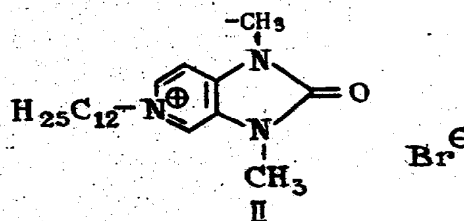
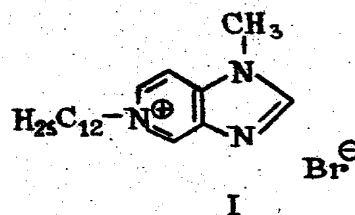
(53) 547.836.3(088.8)

(56) Патент США № 3919193, кл. 260-211.5, 1975.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., "Медицина", 1972, т. 2, с. 340.

(54) ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ СОЛИ ИМИДАЗО [4,5-с]ПИРИДИНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИМИКРОБНОЙ И ФУНГИСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Четвертичные соли имидазо [4,5-с] пиридиния формулы I или II

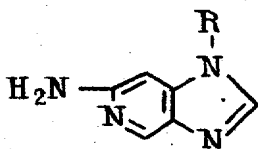


обладающие антимикробной и фунгистатической активностью.

(19) **SU** (11) **851940** **A**

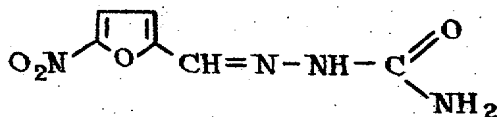
Изобретение относится к новым биологически активным химическим соединениям, а именно к четвертичным солям имидазо [4,5-с]пиридиния, обладающим антимикробной и фунгистатической активностью.

Известны производные 4-окси-7-амино-имидазо [4,5-с]пиридина формулы



где R - β-рибофуранозил или 2', 3', 5'-O-C₁ до C₈ ацилированный аналог, обладающие противовирусной активностью.

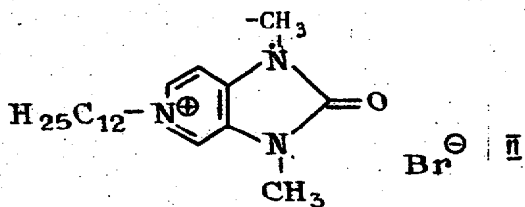
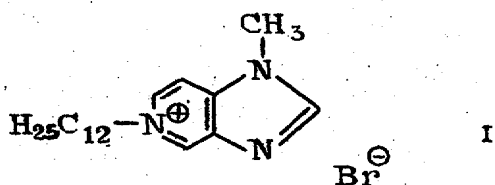
Также известен препарат фурацилин



применяемый в качестве антимикробного средства.

Целью изобретения является расширение арсенала средств воздействия на живой организм.

Указанная цель достигается новыми химическими соединениями - четвертичными солями имидазо [4,5-с]пиридиния формулы I или II



которые получают взаимодействием додецилбромида с соответствующими имидазо [4,5-с] пиридином при нагревании в среде растворителя.

Полученный конечный продукт - четвертичные соли имидазо [4,5-с] пи-

ридиния - представляет собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде и спирте, растворы которых обладают поверхностно-активными (моющими) свойствами.

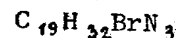
Пример 1.

Бромид 5-лаурил-1-метиимидазо [4,5-с] пиридиния (I), ЭЮ-196.

10 10 ммоль 1-метиимидазо [4,5-с] пиридина растворяют в 15 мл абсолютного бензола, прибавляют 12,5 ммоль додецилбромида кипятят в течение 2,5 ч на масляной бане при темпера-

15 туре 110°C. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из нитрометана. Выход 82%. Т.пл. 63-64°C (нитрометан).

Найдено, %: С 59,48, Н 8,51, N 10,9, Br 20,7.



Вычислено, %: С 59,67, Н 8,43, N 10,98, Br 20,89.

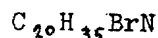
25 УФ-спектр: λ_{макс}, нм (lg ε) 216(422), 240 (3,20), 266 (3,42).

Пример 2.

30 Бромид 4-амино-5-лаурил-1,3-диметиимидазо [4,5-с] пиридиния-2-она (II), ХЮ-2.

Нагревают на масляной базе при 160-170°C раствор 1 ммоль 4-амино-1,3-диметиимидазо [4,5-с] пиридиния-2-она в 0,5 мл сульфолана и 1,2-1,25 ммоль додецилбромида в течение 1 ч, реакционную массу охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок, промывают бензолом, эфиром и сушат. Выход 0,32 г (73%). Т.пл. 134-135°C (спирт с эфиром).

40 Найдено, %: С 55,7, Н 7,9, Br 19,1.



45 Вычислено, %: С 56,2, Н 8,2, Br 18,7.

ИК-спектр, см⁻¹: 3380 (NH), 1730 (C=O).

50 УФ-спектр: λ_{макс}, нм (lg ε) 222 (455):260(3,85), 292 (3,62).

Активность четвертичных солей имидазо [4,5-с]пиридиния ЭЮ-196 и ХЮ-2 на антимикробную и фунгистатическую активность соединений изучали методом двукратных серийных разведений на жидкой среде на спектре включающем до 5 штаммов микроорганизмов. Для культивирования бактерий исполь-

зовали бульон Хоттингера (рН 7,2-7,4). Микробная нагрузка для бактерий составила $2,5 \cdot 10^5$ клеток агаровой 18-часовой культуры в 1 мл среды. Максимальная из испытанных концентраций 200 мкг/мл.

Для выращивания грибов использовали среду Сабуро (рН 6,0-6,8). Нагрузка составляла 500 тыс. репродуктивных тел в 1 мл. Максимальная из испытанных концентраций 200 мкг/мл.

Антимикробную активность соединений оценивали по минимальной бактериостатической и фунгистатической

концентрации химических соединений, выраженной в мкг/мл.

За эталон был принят фурацилин.

Как видно из приведенных данных, испытанные препараты обладают более сильным действием по отношению к стафилококку в 2 раза (ЭЮ-196), к антракноиду в 16 и 4 раза (ЭЮ-196 и ХЮ-2 соответственно), к кишечной палочке в 16 и 2 раза, к *Candida alb* в 16 и 4 раза. По отношению к синегнойной палочке оба препарата оказывают действие на уровне стандарта.

Результаты испытаний на антимикробную и фунгистатическую активность
(минимальная бактериостатическая концентрация указана в мкг/мл)

№ пп	Штаммы микроорганизмов и грибов	Шифры испытанных соединений		
		ЭЮ-196	ХЮ-2	фурацилин
1.	<i>Staphylococcus aureus</i> 209p	2	8	4
2.	<i>Bacillus anthracoides</i> 1312	2	8	31
3.	<i>Escheria coli</i> 675	1	8	16
4.	<i>Pseudomonas aureginosa</i> 165	250	250	250
5.	<i>Candida albicans</i>	4	16	63

Редактор Н. Сильнягина

Техред М. Дидык

Корректор О. Кравцова

Заказ 3379

Тираж 370

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

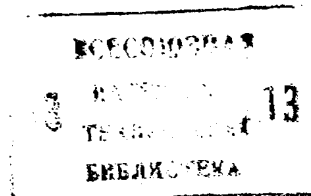
(19) **SU** (11) **813921**

A

(SD 4 C 07 D 471/04; A 01 N 43/50)

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

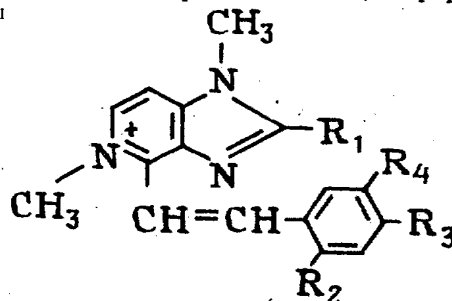
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ



- (21) 2832620/23-04
(22) 26.10.79
(46) 23.12.86. Бюл. № 47
(71) Институт физико-органической химии и углехимии АН Украинской ССР и Всесоюзный научно-исследовательский институт химических средств защиты растений
(72) Ю.М.Ютилов, А.Г.Игнатенко, Л.Е.Михайлова, Е.И.Андреева и Г.В.Бобкова
(53) 547.859(088.8)
(56) Патент США № 3759933, кл. С 07 d 31/40, опублик. 1973.

(54) СТИРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗО [4,5-с]ПИРИДИНИЙ-ИОДИДА, ОБЛАДАЮЩИЕ ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

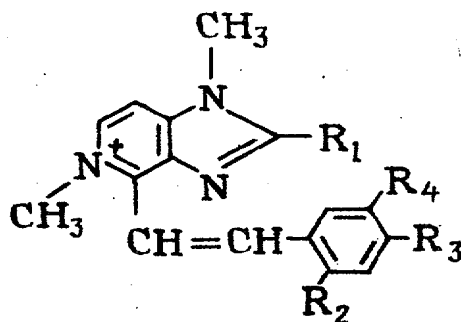
(57) Стирильные производные имидазо [4,5-с]пиридиний-иодида общей формулы



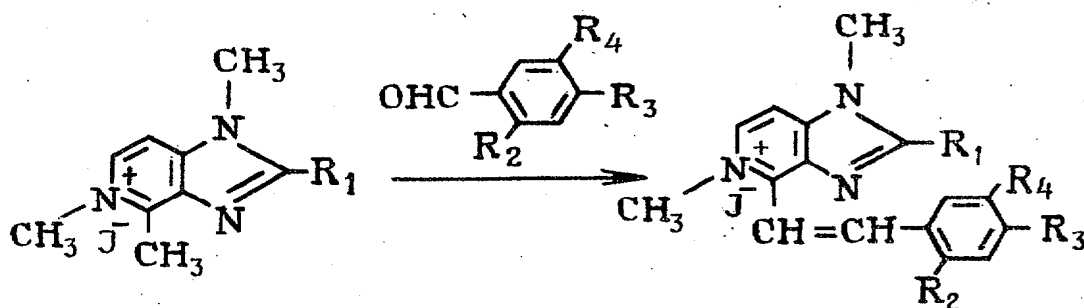
где а) R_1 -CH₃, R_2 и R_3 -OCH₃, R^4 -H,
б) R_1 -CH₃, R_2 и R_3 -H, R^4 -N(CH₃)₂,
в) R_1 -CH₃, R_2 и R_4 -H, R_3 -OCH₃,
г) R_1 -Ph, R_2 и R_4 -OCH₃, R_3 -H;
д) R_1 -Ph, R_2 и R_4 -H, R^4 -N(CH₃)₂,
обладающие фунгицидной активностью.

(19) **SU** (11) **813921** **A**

Изобретение относится к новым химическим соединениям, к стирильным производным имидазо [4,5-с]пиридиний иодида общей формулы



где а) R_1 -CH₃, R_2 и R_3 -OCH₃, R_4 -H;
б) R_1 -CH₃, R_2 и R_3 -H, R_4 -N(CH₃)₂;
в) R_1 -CH₃, R_2 и R_4 -H, R_3 -OCH₃;
г) R_1 -Ph, R_2 и R_4 -OCH₃, R_3 -H;



где R_1 - R_4 имеют указанные значения.

Полученные новые соединения представляют собой твердые окрашенные вещества, растворимые в воде, спирте и ацетоне. Структура подтверждена данными элементного анализа.

Пример 1. 1,2,5-Триметил-4-(n -N,N'-диметиламиностирил)-имидазо [4,5-с]пиридиний-иодид (ИЮ-6).

1,05 г ($3,5 \cdot 10^{-3}$ моль) 1,2,4,5-тетраметилимидазо [4,5-с]пиридиний-иодида и 0,7 г (4,5 ммоль) n -(диметиламино)бензальдегида растворяют при нагревании в 30 мл n -бутанола, добавляют 2 мл (2 ммоль) пиперидина и кипятят на масляной бане при температуре 135-145°C 2 ч. После охлаждения выпавший осадок кирпично-красного цвета отфильтровывают и промывают эфиром, выход 1,45 г (96,7%), т.пл. 228-230°C (n -бутанол).

Найдено, %: С 52,7; Н 5,4; N 12,7.

$C_{19}H_{23}N_4$.

Вычислено, %: С 52,5; Н 5,3;

N 12,9.

Пример 2. 1,2,5-Триметил-4-(2,5-диметоксистирил)имидазо [4,5-с]пиридиний-иодид (ИЮ-5).

д) R_1 -Ph, R_2 и R_4 -H, R_3 -N(CH₃)₂, обладающим фунгицидной активностью.

Указанное свойство позволяет предполагать возможность применения их в сельском хозяйстве.

Известны производные имидазо [4,5-с]пиридин-2-она, обладающие противовоспалительной активностью.

Цель изобретения - расширение ассортимента фунгицидов.

Эта цель достигается новыми стирильными производными имидазо [4,5-с]пиридиний-иодидами приведенной общей формулы, которые получают путем взаимодействия 4-метилпроизводных имидазо [4,5-с]пиридиний-иодидов с ароматическими альдегидами в присутствии пиперидина в качестве катализатора, по схеме

Получают аналогично примеру 1, исходя из 1,05 г (3,5 ммоль) 1,2,4,5-тетраметилимидазо [4,5-с]пиридиний-иодида и 0,7 г (4,2 ммоль) 2,5-диметоксисбензальдегида, выход 1,5 г (96%), т.пл. 184-185°C (n -бутанол).

Найдено, %: С 50,5; Н 5,5; N 9,2.

$C_{19}H_{22}N_4O_2$.

Вычислено, %: С 50,5; Н 5,6; N 9,3.

Пример 3. 1,2,5-Триметил-4-(n -метоксистирил)имидазо [4,5-с]пиридиний-иодид (ИЮ-452).

Получают аналогично примеру 1, исходя из 1,05 г (3,5 ммоль) 1,2,4,5-тетраметилимидазо [4,5-с]пиридиний-иодида и 0,51 г (4,2 ммоль) n -метоксисбензальдегида, выход 0,96 г (63,3%), т.пл. 235-236°C (n О).

Найдено, %: N 10,5.

$C_{18}H_{20}N_4O$.

Вычислено, %: N 10,0.

Пример 4. 1,5-Диметил-2-фенил-4-(2,5-диметоксистирил)имидазо [4,5-с]пиридиний-иодид (ИЮ-428).

Получают аналогично примеру 1, исходя из 0,8 г (2,2 ммоль) 1,4,5-триметил-2-фенилимидазо [4,5-с]пиридиний-иодида и 0,546 г (3,3 ммоль)

2,5-диметоксибензальдегида, выход
0,85 г (71,2%), т.пл. 233-234°C
(н-бутанол).

Найдено, %: N 8,3.

$C_{24}H_{14}N_3O_2$.

Вычислено, %: N 8,2.

Пример 5. 1,5-Диметил-2-фенил-4-(п-N',N'-диметиламиностирил)-имидазо[4,5-с]пиридиний-иодид (ИЮ-431).

Получают аналогично примеру 1, исходя из 0,8 г (2,2 ммоль) 1,4,5-триметил-2-фенилимидазо[4,5-с]пиридиний-иодида и 0,448 г (3 ммоль) п-N,N-диметиламинобензальдегида, выход 0,85 г (78,2%), т.пл. 265-266°C (н-бутанол).

Найдено, %: C 57,7; H 5,2.

$C_{24}H_{25}N_4$.

Вычислено, %: C 58,0; H 5,1.

Фунгицидную активность определяют на мицелии грибов: *Botrytis cinerea*, *Fusarium moniliforme*, *Venturia inaequalis*, *Aspergillus niger*, *Verticillium dahliae* и бактерии *Xanthomonas malvacearum*.

Новые вещества растворяют в ацетоне и в стерильных условиях вводят в расплавленный картофельно-декстрозный агар, который разливают по чашкам Петри. За эталон принимают тетраметилтиурамдисульфид (ТМТД). Концентрация действующего вещества 0,003%. Через 18-20 ч после разлива и застывания агаровую пластинку инокулируют кусочками мицелия, указан-

ных тест-объектов и выдерживают в течение 4-5 суток при температуре 22-25°C. По истечении указанного срока определяют размер колоний изученных грибов, а затем по формуле Эббота определяют процент подавления (Р) мицелия грибов по сравнению с эталоном:

$$P = \frac{a - c}{a} \cdot 100,$$

где а - рост мицелия грибов в контроле;

с - рост мицелия грибов по препарату.

Результаты испытаний представлены в таблице.

Соединения шифров ИЮ-452, ИЮ-428, ИЮ-5, ИЮ-6 по фунгицидной активности превосходят или равноценны эталону ТМТД на мицелии гриба *Verticillium dahliae*. Соединения ИЮ-6 и ИЮ-452 обладают также выраженной бактерицидной активностью. Соединение ИЮ-5 обладает активностью против возбудителя серой гнили гриба. Помимо высокой фунгицидной активности заявляемые вещества обладают высокой селективностью воздействия на грибковые заболевания, а это, в свою очередь, предохраняет загрязнение окружающей среды от излишнего применения химических веществ как средства борьбы с паразитирующими организмами.

Результаты испытаний на фунгицидную активность (испытания соединений проведены в концентрации по д.в. 0,003%

Шифры соединений	<i>Xanthomonas malvacearum</i>	<i>Botrytis cinerea</i>	<i>Fusarium moniliforme</i>	<i>Venturia inaequalis</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Verticillium dahliae</i>
ИЮ-452	75	36	22	25	8	92
ИЮ-431	12	68	11	6	17	-
ИЮ-428	12	18	33	25	17	83
ИЮ-5	50	100	4	14	13	100
ИЮ-6	100	63	0	31	13	100
ТМТД	87	100	100	100	87	83



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1048742** **A**

(51)4 C 07 D 471/04; A 61 K 31/395

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

ВВЕДЕНИЕ

АВТОРСТВО

(21) 3268639/23-04

(22) 30.03.81

(46) 23.12.86. Бюл. № 47

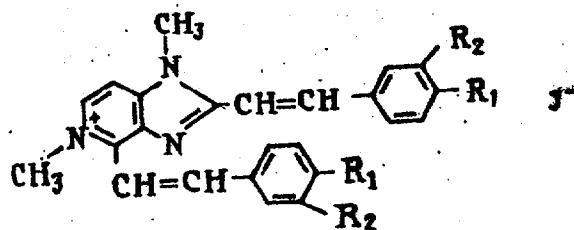
(71) Институт физико-органической
химии и углехимии АН Украинской ССР
и Запорожский государственный меди-
цинский институт

(72) Ю.М. Ютилов, А.Г. Игнатенко,
Л.Е. Михайлова и В.В. Кириченко

(53) 547.859(088.8)

(54) 2,4-ДИСТИРИЛПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗО
[4,5-С]ПИРИДИНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ БАКТЕ-
РИОСТАТИЧЕСКОЙ И ФУНГИСТАТИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТЬЮ

(57) 2,4-Дистирилпроизводные имидазо
[4,5-с]пиридиния общей формулы



где а) $R_1 = N(CH_3)_2$, $R_2 = H$;

б) $R_1 = R_2 = OCH_3$,

обладающие бактериостатической и
фунгистатической активностью.

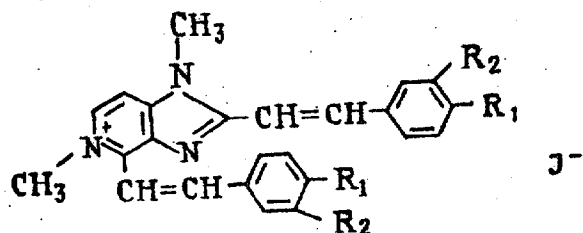
(19) **SU** (11) **1048742** **A**

Изобретение относится к новым химическим соединениям ряда имидазо-пиридина, а именно к 2,4-дистирил-производным имидазо[4,5-с]пиридиния, которые проявляют бактериостатическую и фунгистатическую активность и могут быть использованы в химико-фармацевтической промышленности.

В патентной литературе описан 5-додецил-1-метилимидазо[4,5-с]пиридинийбромид, проявляющий антимикробную и фунгистатическую активность. Однако он обладает высокой токсичностью ($LD_{50} = 13$ мг/кг).

Целью изобретения является расширение арсенала средств воздействия на живой организм.

Поставленная цель достигается описываемыми 2,4-дистирилпроизводными имидазо[4,5-с]пиридиния общей формулы



где а) $R_1 = N(CH_3)_2$, $R^2 = H$;
б) $R_1 = R^2 = OCH_3$,

которые получают взаимодействием 1,2,4,5-тетраметилимидазо[4,5-с]пиридинийиодида с избытком соответствующего ароматического альдегида в присутствии пиперидина в качестве катализатора.

Пример 1. 2,4-Ди-(n - N' , N' -диметиламиностирил)-1,5-диметилимидазо[4,5-с]пиридинийиодид (1а).

0,1 г ($3,3 \cdot 10^{-4}$ моль) 1,2,4,5-тетраметилимидазо[4,5-с]пиридинийиодида и 0,2 г ($13,2 \cdot 10^{-4}$ моль) n - N , N -диметиламинобензальдегида растворяют при нагревании в 5 мл n -бутанола, добавляют 0,24 мл ($2,4 \cdot 10^{-4}$ моль) пиперидина и кипятят на масляной бане при температуре $135-145^\circ C$ 3,5 ч.

После охлаждения выпавший осадок вишневого цвета отфильтровывают и промывают эфиром, выход 0,072 г (38,6%), т.пл. $250^\circ C$ с разложением (n -бутанол).

Спектр ПМР, δ , м.д. (CF_3COOH): 3,02 [с, $-(CH_3)_2$]; 3,92 [с, 1(5)- CH_3]; 4,12 [с, 5(1)- CH_3]; 7,30-7,55 (м, $-C_6H_4-$ и

$-CH=CH-$); 7,72 [д, 7(6)-H, $J=6,5$ гц]; 8,43 [д, 6(7)-H, $J=6,5$ гц].

Найдено, %: С 59,7; Н 6,0; N 22,3.

$C_{28}H_{32}N_8J$

Вычислено, %: С 59,5; Н 5,7;

N 22,4.

Пример 2. 2,4-Ди-(3,4-диметоксистирил)-1,5-диметилимидазо[4,5-с]пиридинийиодид (1б).

Получают аналогично примеру 1, исходя из 0,1 г ($3,3 \cdot 10^{-4}$ моль) 1,2,4,5-тетраметилимидазо[4,5-с]пиридинийиодида и 0,25 г ($1,5 \cdot 10^{-4}$ моль) 3,4-диметоксибензальдегида, выход 0,15 г (75,8%), вещество светло-коричневого цвета, т.пл. $175-176^\circ C$ (n -бутанол).

Спектр ПМР (CF_3COOH , δ , м.д.):

3,60 (с, 2,5- OCH_3); 3,89 [с, 1(5)-

CH_3]; 4,09 [с, 5(1)- CH_3]; 6,6-7,23

(м, $-C_6H_3-$ и $-CH=CH-$); 7,69 [д, 7(6)-H, $J=6,5$ гц]; 8,33 [д, 6(7)-H, $J=6,5$ гц].

Найдено, %: С 55,8; Н 5,2;

N 20,9.

$C_{28}H_{30}N_8JO_4$

Вычислено, %: С 56,1; Н 5,0;

N 21,2.

Бактериостатическую активность

соединений изучали методом двукратных разведений на жидкой среде. Для культивирования бактерий использовали бульон Хоттингера (рН 7,2-7,4). Микробная нагрузка для бактерий $5 \cdot 10^6$ клеток агаровой 18-часовой культуры в 1 мл среды. Максимальная из испытанных концентраций 200 мкг/мл.

Для выращивания грибов использовали среду Сабуро (рН 6,0-6,8). Нагрузка 500 тыс. репродуктивных телес в 1 мл. Максимальная из испытанных концентраций 200 мкг/мл. Антимикробную активность соединений по минимальной бактериостатической или микостатической концентрации химических соединений, выраженной в мкг/мл.

Результаты испытаний активности и токсичности приведены в таблице.

Таким образом, 2,4-дистирилпроизводные имидазо[4,5-с]пиридиния общей формулы 1 обладают более широким спектром бактериостатической и фунгистатической активности, чем 5-додецил-1-метилимидазо[4,5-с]пиридинийбромид, а также являются менее токсичными соединениями.

Результаты испытаний на антимикробную и фунгистатическую активность (минимальная бактериостатическая и микостатическая концентрация указаны в мкг/мл).

Штамм микроорганизмов и грибов	2,4-Дистирилпроизводные имидазо[4,5-с]пиридиния	
	1а	1б
Staphylococcus aureus 209 P	100	более 200
Escheria colie 675	200	более 200
Shigella Flexneri	50	200
Bacilus antracoides 1312	6,25	200
Microsporum lanosum 257	50	200
Trichophyton mentag. IMI 124768	50	200
Aspergillus niger ВКМФ-1119	200	Более 200
Токсичность ЛД ₅₀ , мг/кг	44,7±6,05	48,7±2,67

Редактор О. Кузнецова Техред М.Ходанич

Корректор Л. Патай

Заказ 6978/3

Тираж 379

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4